

New 4,5-di:hydro- imidazo- pyrrolo- benzimidazole derivatives**Publication number:** FR2741073**Publication date:** 1997-05-16**Inventor:** GEORGE PASCAL; SEVRIN MIREILLE; PEYNOT
MICHEL CHARLES; EVANNO YANNICK**Applicant:** SYNTHELABO (FR)**Classification:****- international:** C07D487/16; C07D487/00; (IPC1-7): C07D487/04;
A61K31/415; C07D233/88; C07D235/00; C07D487/04**- european:** C07D487/16**Application number:** FR19950013255 19951109**Priority number(s):** FR19950013255 19951109**Report a data error here****Abstract of FR2741073**

4,5-Dihydro-imidazo (1,2-a) pyrrolo (1,2,3-cd) benzimidazole derivatives of formula (I) in the form of base or salt, are new. Y = H or halo; X = cyano, carboxyl, ethoxycarbonyl or aminocarbonyl; and when Y = halo, X may also = H, halo or 1-3C alkyl; R = H, CH₂CO₂R₁ or CH₂CONR₂R₃; and R₁, R₂, R₃ = H or 1-3C alkyl.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

① RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 741 073

⑫ N° d'enregistrement national : **95 13255**

⑤ Int Cl⁸ : C 07 D 487/04, A 61 K 31/415 (C 07 D 487/04, 233:88, 235:00)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫ Date de dépôt : 09.11.95.

③ Priorité :

⑬ Date de la mise à disposition du public de la demande : 16.05.97 Bulletin 97/20.

⑤ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦ Demandeur(s) : SYNTHELABO SOCIETE ANONYME
— FR.

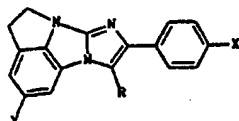
⑧ Inventeur(s) : GEORGE PASCAL, SEVRIN
MIREILLE, PEYNOT MICHEL CHARLES et EVANNO
YANNICK.

⑨ Titulaire(s) :

⑩ Mandataire :

⑭ DERIVES DE 4,5-DIHYDROIMIDAZO(1,2-A)PYRROLO(1,2,3-CD) BENZIMIDAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

⑮ Composés répondant à la formule générale (I)



(I)

dans laquelle Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, X représente un groupe cyano, carboxyle, éthoxycarbonyl ou aminocarbonyl et, lorsque Y représente un atome d'halogène, X peut aussi représenter un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃, R représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe de formule générale -CH₂-CO₂-R₁ (dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃), soit un groupe de formule générale -CH₂-CO-NR₂R₃ (dans laquelle R₂ et R₃ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃).

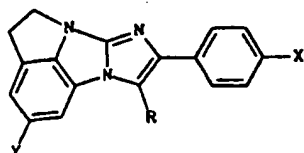
Application en thérapeutique.

FR 2 741 073 - A1



La présente invention a pour objet des dérivés de 4,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazole, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I)



(I)

10

dans laquelle

Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,

X représente un groupe cyano, carboxyle, éthoxycarbonyle ou aminocarbonyle et, lorsque Y représente un atome d'halogène,

- 15 X peut aussi représenter un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ,

R représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe de formule générale $-CH_2-CO-R_1$ (dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3), soit un

- 20 groupe de formule générale $-CH_2-CO-NR_2R_3$ (dans laquelle R_2 et R_3 , indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3).

Les composés de l'invention peuvent se présenter à l'état de

- 25 bases ou de sels.

Parmi les composés de l'invention on préfère ceux dans la formule générale (I) desquels

X représente un atome d'hydrogène ou de fluor ou un groupe

- 30 méthyle,

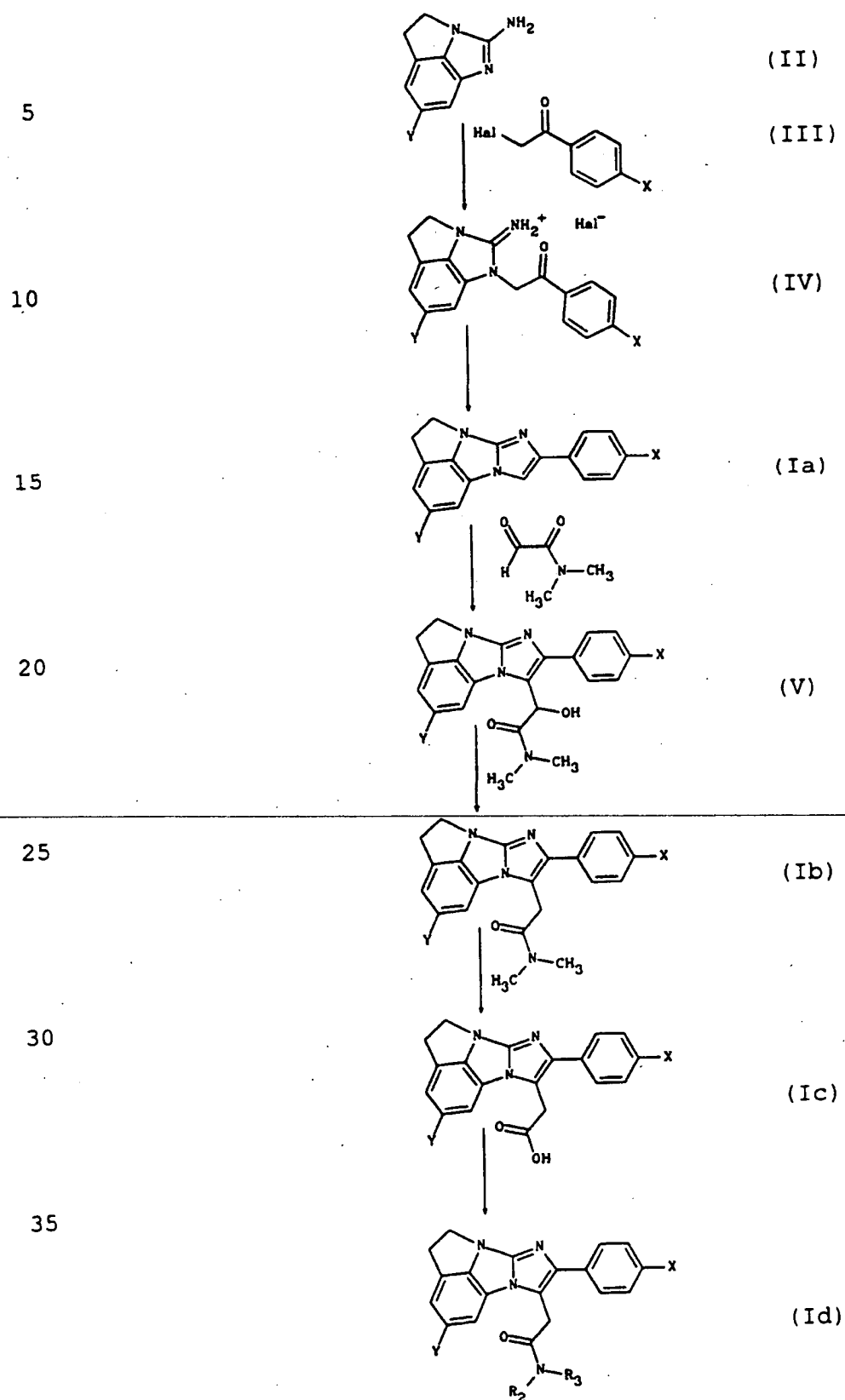
Y représente un atome de fluor, et

R représente un groupe de formule générale $-CH_2-CO-NH-CH_3$ ou $-CH_2-CO-N(CH_3)_2$.

- 35 Conformément à l'invention, les composés de formule générale (I) peuvent être préparés selon un procédé illustré par le schéma 1 qui suit.

On fait réagir un dérivé de formule générale (II), dans

Schéma 1



laquelle Y est tel que défini ci-dessus, avec une 2-halo-1-phényléthanone de formule générale (III), dans laquelle X est tel que défini ci-dessus et Hal représente un atome de chlore ou de brome, pour obtenir un sel de guanidinium de formule générale (IV), que l'on cyclise par chauffage, à une température de 80 à 150°C, dans l'acide polyphosphorique ou dans un solvant tel que, par exemple, le toluène et en présence d'acide paratoluènesulfonique, pour obtenir un dérivé de formule générale (Ia), laquelle correspond à la formule générale (I) lorsque R représente H.

Si on le désire, on fait ensuite réagir ce dérivé de formule générale (Ia) avec le *N,N*-diméthylglyoxamide (obtenu *in situ* par hydrolyse du 2,2-diéthoxy-*N,N*-diméthylacétamide en présence d'un acide fort, comme décrit dans la demande de brevet EP-251859), dans un solvant protique, tel que l'acide acétique, à une température de 20 à 80°C, pour obtenir un dérivé d' α -hydroxyacétamide de formule générale (V), qu'on traite ensuite avec un polyhalogénure d'acide sulfonique ou phosphorique, par exemple le chlorure de thionyle ou l'oxychlorure de phosphore, ou tout autre agent équivalent, dans un solvant inerte, par exemple un solvant chloré ou éthéré tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, à une température de 20 à 80°C, pour former le dérivé de α -halogénoacétamide correspondant, puis on fait réagir ce dernier soit avec un agent réducteur tel qu'un hydrure alcalin simple ou complexe, par exemple le borohydrure de sodium ou de potassium, dans un solvant protique, par exemple un alcool aliphatique tel que le méthanol ou l'éthanol, ou dans un solvant inerte miscible à l'eau, par exemple le dioxane ou le tétrahydrofurane, à une température de -40 à 40°C, soit avec un agent réducteur tel qu'un hyposulfite ou un dithionite alcalin, par exemple l'hyposulfite ou le dithionite de sodium, ou encore avec l'hydroxyméthylsulfoxyate de sodium (Rongalite®), dans un solvant inerte, par exemple un solvant chloré tel que le dichlorométhane, éventuellement en présence d'un cosolvant inerte miscible à l'eau, par exemple le *N,N*-diméthylformamide ou la *N*-méthylpyrrolidone, à une température de 20 à 40°C, pour obtenir un dérivé de *N,N*-diméthylacétamide de formule

générale (Ib), laquelle correspond à la formule générale (I) lorsque R représente un groupe de formule $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Si on le désire, on transforme le composé de formule générale (Ib) en acide de formule générale (Ic), par hydrolyse au moyen d'une base forte, par exemple la soude ou la potasse, dans un solvant protique, par exemple l'éthanol ou le 2-méthoxyéthanol, en présence d'eau.

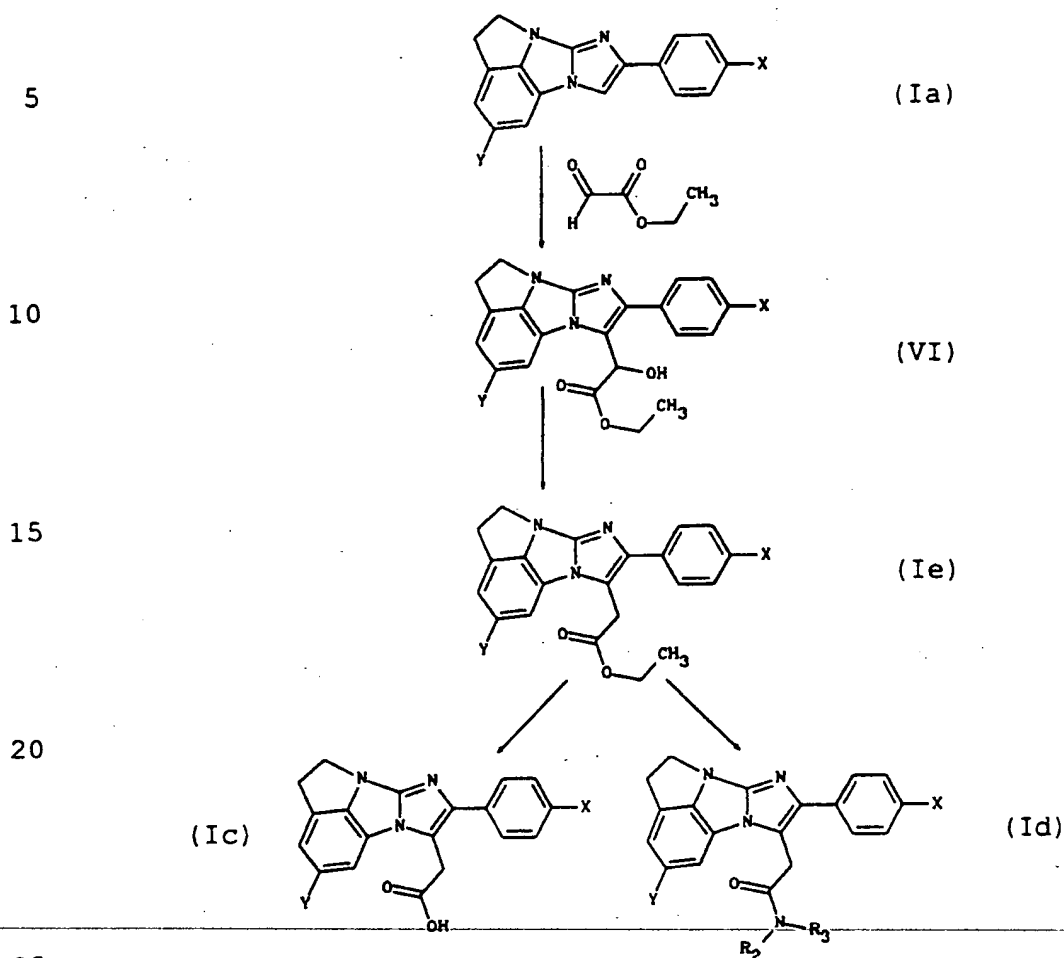
10 Si on le désire, on fait finalement réagir l'acide de formule générale (Ic) avec le *N,N'*-carbonyldiimidazole, dans un solvant inerte, par exemple un solvant chloré ou étheré tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, à une température de 20 à 50°C, pour obtenir l'imidazolidine correspondante, et on traite ce dernier avec une amine de formule générale HNR_2R_3 , pour obtenir finalement un amide de formule générale (Id), dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus, à une température de 0 à 40°C.

20 Les composés de l'invention peuvent également être préparés selon un autre procédé, illustré par le schéma 2 qui suit.

On fait réagir un dérivé de formule générale (Ia) (dans laquelle X et Y sont tels que définis ci-dessus), avec le glyoxylate d'éthyle (que l'on prépare *in situ* au moyen de 2,2-diéthoxyacétate d'éthyle, comme décrit dans la demande de brevet EP-251859) dans un solvant protique tel que l'acide acétique, à une température de 20 à 80°C.

On traite ensuite le dérivé d' α -hydroxyacétate d'éthyle de formule générale (VI) avec un polyhalogénure d'acide sulfonique ou phosphorique, par exemple le chlorure de thionyle ou l'oxychlorure de phosphore, ou tout autre agent équivalent, dans un solvant inerte, par exemple un solvant chloré ou étheré tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, à une température de 20 à 80°C, pour former le dérivé de α -halogénoacétate d'éthyle correspondant, puis on fait réagir ce dernier soit avec un agent réducteur tel qu'un hydrure alcalin simple ou complexe, par exemple le borohydrure de sodium ou de potassium, dans un solvant protique, par exemple

Schéma 2



un alcool aliphatique tel que le méthanol ou l'éthanol, ou dans un solvant inerte miscible à l'eau, par exemple le dioxane ou le tétrahydrofurane, à une température de -40 à 40°C, soit avec un agent réducteur tel qu'un hyposulfite ou un dithionite alcalin, par exemple l'hyposulfite ou le dithionite de sodium, ou encore avec l'hydroxyméthylsulfoxyate de sodium (Rongalite®), dans un solvant inerte, par exemple un solvant chloré tel que le dichlorométhane, éventuellement en présence d'un cosolvant inerte miscible à l'eau, par exemple le *N,N*-diméthylformamide ou la *N*-méthylpyrrolidone, à une température de 20 à 40°C.

On obtient ainsi un composé de formule générale (Ie), que

l'on peut ensuite traiter de deux façons : soit on le fait réagir avec un excès d'amine de formule générale HNR_2R_3 (dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus) dans un solvant protique tel qu'un alcool, par exemple le méthanol ou l'éthanol, à une température de 0 à 70°C, pour aboutir à un amide de formule générale (Id), soit on l'hydrolyse en acide de formule générale (Ic) par hydrolyse au moyen d'une base forte, par exemple la soude ou la potasse, dans un solvant protique, par exemple l'éthanol, en présence d'eau.

10

Il va de soi qu'on peut modifier, par toutes méthodes connues, un composé selon l'invention pour en obtenir un autre, par exemple par action sur un groupe cyano, pour le transformer en groupe carboxyle, éthoxycarbonyle ou

15 aminocarbonyle.

Les composés de départ de formule générale (II) dans laquelle Y représente un atome d'halogène sont nouveaux et font partie de l'invention. Conformément à l'invention ils peuvent être préparés par action d'acide bromohydrocyanique sur des 5-halo-2,3-dihydro-1H-indol-7-amines, à une température de 50 à 70°C, d'abord dans un solvant protique, par exemple dans l'eau, puis en présence d'un acide aqueux dilué, par exemple l'acide chlorhydrique. Les 5-halo-2,3-dihydro-1H-indol-

7-amines elles mêmes, ou des composés de départ pour les préparer, sont décrits dans la littérature, par exemple dans *J. Med. Chem.* (1970) 13(5) 827, *Israel Journal of Chemistry* (1964) 2 37, *J. Org. Chem.* (1955) 20 1538.

Les composés de départ de formule générale (III) sont soit disponibles dans le commerce, soit sont décrits dans la littérature, et peuvent être préparés selon toutes méthodes connues, à partir des acétophénonnes correspondantes et d'agents halogénants adéquats.

35

Les exemples qui vont suivre illustrent en détail la préparation de quelques composés selon l'invention.

Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les structures des composés obtenus.

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin.

- Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit pas être remplacé par un tiret normal ou par un espace.

Exemple 1 (Composé N°9).

- 10 2-Fluoro-8-phényl-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazole.

1.1. 1-Acétyl-5-fluoro-7-nitro-2,3-dihydro-1H-indole.

- On refroidit à 0-5°C un mélange de 77 ml d'acide nitrique
15 fumant, 50 ml d'acide sulfurique et 40 ml d'acide acétique.
On ajoute peu à peu 24,5g (0,137 mole) de 1-acétyl-5-fluoro-2,3-dihydro-1H-indole, on agite pendant 4 h à cette température, on verse le milieu réactionnel dans un mélange d'eau et de glace, on collecte le précipité par filtration, on le lave
20 3 fois à l'eau et on le sèche sous pression réduite.
On recristallise le produit dans le propan-2-ol et on le sèche sous pression réduite.
On obtient 25,5 g de solide.

Point de fusion : 167°C.

25

1.2. 1-Acétyl-5-fluoro-2,3-dihydro-1H-indol-7-amine.

- A une solution de 25 g (0,11 mole) de 1-acétyl-5-fluoro-7-nitro-2,3-dihydro-1H-indole dans 200ml de méthanol, on ajoute 2 g de palladium sur charbon à 10%, et on soumet la suspension à une hydrogénation dans un appareil de Parr, à une
30 pression de 0,3 MPa pendant 1 h.
On élimine le catalyseur par filtration et on concentre le filtrat sous pression réduite. On recristallise le résidu dans le propan-2-ol, on le lave à l'éther diéthylique et on
35 le sèche. On obtient 19,5 g de produit.
Point de fusion : 150-151°C.

1.3. 5-Fluoro-2,3-dihydro-1H-indol-7-amine.

On chauffe au reflux une solution de 20 g (0,103 mole) de

1-acétyl-5-fluoro-2,3-dihydro-1H-indol-7-amine dans 100 ml d'acide chlorhydrique 6N pendant 4 h.

On la refroidit à température ambiante, on ajoute 100 ml d'eau et on neutralise par de la soude à 10%. On extrait avec
5 trois fois 100 ml de dichlorométhane, on réunit les phases organiques, on les sèche sur sulfate de magnésium, on les filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On distille le résidu huileux ; point d'ébullition : 170-180°C sous 133 Pa (1 mm Hg). On obtient 14 g de produit huileux
10 qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

1.4. 7-Fluoro-4,5-dihydropyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazol-2-amine.

A une solution de 13,5 g (0,089 mole) de 5-fluoro-2,3-
15 dihydro-1H-indol-7-amine dans 100 ml d'eau, on ajoute 9,5 g (0,090 mole) de carbonate de sodium puis, par petites fractions, 9,5 g (0,090 mole) d'acide bromohydrocyanique. On agite pendant 4 h, on ajoute 30 ml d'acide chlorhydrique concentré et on chauffe pendant 5 h à 50-55°C.
20 Après refroidissement à température ambiante, on collecte l'insoluble par filtration, on agite pendant 30 min le solide obtenu dans une solution de 12 g de carbonate de sodium dans 100 ml d'eau à 0-5°C, on collecte le précipité par filtration, on le lave 3 fois à l'eau et on le sèche.

25 On obtient 10g de produit.
Point de fusion : 233-235°C.

1.5. Bromhydrate de 2-(7-fluoro-2-imino-1,2,4,5-tétrahydropyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazol-1-yl)-1-phényl-
30 éthanone.

On agite une solution de 3,55 g (0,02 mole) de 7-fluoro-4,5-dihydropyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazol-2-amine et de 4 g (0,02 mole) de 2-bromo-1-phényléthanone dans 150 ml d'éthanol absolu pendant 8 h. On ajoute 100 ml d'éther diéthylique, on
35 collecte l'insoluble par filtration, on le lave par de l'éther diéthylique et on le sèche. On obtient 6,3 g de sel que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.
Point de fusion : 305-310°C.

1.6. 2-Fluoro-8-phényl-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo-
[1,2,3-cd]benzimidazole.

On chauffe pendant 5 h au reflux dans un appareil de type Dean-Stark, sous bonne agitation, une solution de 6,2 g
5 (0,017 mole) de bromhydrate de 2-(7-fluoro-2-imino-1,2,4,5-tétrahydropyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazol-1-yl)-1-phényl-éthanone et de 6,3 g (0,033 mole) d'acide para-toluènesulfonique monohydrate dans 300 ml de toluène.
On refroidit le mélange, on ajoute 100 ml de dichlorométhane,
10 100 ml d'eau et 20 ml de soude à 10%, on sépare la phase organique, on la sèche sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 97/3 de dichlorométhane et d'acétone. On obtient
15 4,3g de produit.
Point de fusion : 149-150°C.

Exemple 2 (Composé N°12).

2-Fluoro-N,N-diméthyl-8-phényl-4,5-dihydroimidazo[1,2-
20 a]pyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazole-9-acétamide.

2.1. 2-Fluoro- α -hydroxy-N,N-diméthyl-8-phényl-4,5-dihydro-
imidazo[1,2-a]pyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazole-9-acét-
amide.

25 On chauffe pendant 2 h, sous atmosphère d'azote, à la température de 40°C, 8,2 g (0,047 mole) de 2,2-diéthoxy-N,N-diméthylacétamide et 0,7 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 70 ml d'acide acétique. On y ajoute 3,9 g (0,047 mole) d'acétate de sodium et on chauffe encore pendant 15 min à
30 40°C.

On ajoute au mélange 4,3 g (0,016 mole) de 2-fluoro-8-phényl-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazole et on maintient le chauffage à 40°C pendant 4 h.

On évapore le mélange à sec à une température inférieure à
35 50°C, et on traite le résidu par 100 ml de dichlorométhane et un excès de carbonate de sodium jusqu'à neutralité du mélange biphasique. On sépare la phase organique par décantation, on la sèche sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient un produit huileux qui

cristallise par traitement à l'éther diéthylique. On isole, après séchage, 5,4 g de produit.

- 2.2. 2-Fluoro-*N,N*-Diméthyl-8-phényl-4,5-dihydroimidazo-
5 [1,2-*a*]pyrrolo[1,2,3-*cd*]benzimidazole-9-acétamide.
2.2.1. α -Chloro-2-fluoro-*N,N*-diméthyl-8-phényl-4,5-dihydro-
imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[1,2,3-*cd*]benzimidazole-9-acét-
amide.

- A 5,4 g (0,014 mole) de 2-fluoro- α -hydroxy-*N,N*-diméthyl-8-
10 phényl-4,5-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrrolo[1,2,3-*cd*]benzimidazole-9-acétamide, dissous dans 150 ml de dichlorométhane sec, on ajoute, en agitant, 15 ml de chlorure de thionyle. On maintient l'agitation pendant 4 h, sous atmosphère d'azote, et on laisse une nuit au repos.
15 On concentre le mélange à sec, sous pression réduite, on reprend le résidu par du toluène et on le concentre à nouveau à sec. On triture le résidu dans l'éther diéthylique, on le collecte par filtration, on le sèche rapidement. On obtient 6g de produit qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.
20 Point de fusion : 170-175°C.

- 2.2.2. 2-Fluoro-*N,N*-diméthyl-8-phényl-4,5-dihydroimidazo-
[1,2-*a*]pyrrolo[1,2,3-*cd*]benzimidazole-9-acétamide.

- ~~On agite une solution de 6 g (0,014 mole) d' α -chloro-2-~~
25 fluoro-*N,N*-diméthyl-8-phényl-4,5-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrrolo[1,2,3-*cd*]benzimidazole-9-acétamide et 8,5g (0,055 mole) de Rongalite® dans 200 ml de dichlorométhane sec pendant 20 h à température ambiante.

- On ajoute une solution de carbonate de sodium à 10%, on
30 sépare la phase organique, on la sèche sur sulfate de magnésium, on évapore le solvant sous pression réduite, on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 90/10 de chloroforme et d'acétone, on recristallise la fraction purifiée dans l'alcool éthylique,
35 on lave le précipité à l'éther diéthylique et on le sèche.
On obtient 3,6 g de solide.
Point de fusion : 229-230°C.

Exemple 3 (Composé N°10).

Acide 2-fluoro-8-phényl-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo-[1,2,3-cd]benzimidazole-9-acétique.

- 5 On chauffe pendant 8 h au reflux un mélange de 3,2 g (0,009 mole) de 2-fluoro-*N,N*-diméthyl-8-phényl-4,5-dihydroimidazo-[1,2-a]pyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazole-9-acétamide et 1,8 g (0,0045 mole) d'hydroxyde de sodium dissous dans un mélange de 100ml de 2-méthoxyéthanol et 15 ml d'eau. On évapore les
10 solvants sous pression réduite et on reprend le résidu par 200 ml d'eau. On élimine un insoluble par filtration, on acidifie le filtrat au moyen d'acide acétique, on collecte l'insoluble par filtration, on le lave 3 fois à l'eau et on le sèche.
- 15 On obtient 2,85g de solide.
Point de fusion : >300°C (décomposition).

Exemple 4 (Composé N°11).

- 2-Fluoro-*N*-méthyl-8-phényl-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo-
20 [1,2,3-cd]benzimidazole-9-acétamide.

- On chauffe pendant 4 h à 50°C, sous atmosphère d'azote, 1,5 g (0,0045mole) d'acide 2-fluoro-8-phényl-4,5-dihydroimidazo-[1,2-a]pyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazole-9-acétique et 0,9 g

25 (0,0055 mole) de *N,N'*-carbonyldiimidazole dans 100 ml de tétrahydrofurane sec.
- Ensuite, à froid, on fait passer, durant 30 min, un courant de méthylamine gazeuse sèche dans le milieu réactionnel, on agite pendant 4 h à température ambiante et on laisse au
30 repos pendant une nuit.
- On évapore le solvant et l'excès d'amine sous pression réduite, on triture le résidu dans de l'eau, on collecte l'insoluble par filtration et on le sèche. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en
35 éluant avec un mélange 97/3 de chloroforme et de méthanol, on recristallise la fraction purifiée dans le 2-méthoxyéthanol, on lave le précipité à l'éther diéthylique et on le sèche.
- On obtient 0,67 g de solide.
Point de fusion : 282-283°C.

Exemple 5 (Composé N°28).

4-(4,5-Dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazol-8-yl)benzonitrile.

5 5.1. 4-(Bromoacétyl)benzonitrile.

A une solution de 30 g (0,21 mole) de 4-acétylbenzonitrile dans 400 ml de dichlorométhane on ajoute, goutte à goutte, 33 g, soit 10,6 ml (0,21 mole) de brome.

Après 90 min à température ambiante on ajoute 100 ml d'eau et
10 du dichlorométhane jusqu'à dissolution totale du solide, on sépare la phase organique, on la lave avec 50 ml d'eau et une solution de métabisulfite de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite.

15 On obtient 45,5g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

5.2. Bromhydrate de 4-[(2-imino-1,2,4,5-tétrahydropyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazol-1-yl)acétyl]benzonitrile.

20 On agite mécaniquement une solution de 12 g (0,075 mole) de 4,5-dihydropyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazol-2-amine et de 22 g (0,098 mole) de 4-(bromoacétyl)benzonitrile dans 550 ml de méthyléthylcétone pendant 6 h à reflux.

On collecte l'insoluble par filtration, on le rince à l'éther
25 diéthylique et on le sèche. On obtient 21 g de sel que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

5.3. 4-(4,5-Dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazol-8-yl)benzonitrile.

30 On chauffe pendant 4 h au reflux dans un appareil de type Dean-Stark, sous bonne agitation, une solution de 21 g (0,055 mole) de bromhydrate de 4-[(2-imino-1,2,4,5-tétrahydropyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazol-1-yl)acétyl]benzonitrile et de 21,5g (0,113 mole) d'acide paratoluènesulfonique
35 monohydrate dans 1 l de toluène.

On refroidit, on ajoute 300 ml d'acétate d'éthyle et de la soude diluée, on filtre la solution sur Celite®, on sépare la phase organique, on la sèche sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le

résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 90/10 de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle, puis avec de l'acétate d'éthyle.

On obtient 5,5 g de produit que l'on utilise tel quel dans

5 l'étape suivante.

On en recristallise 0,47g dans l'éthanol puis dans le méthanol : point de fusion : 250-251°C.

Exemple 6 (Composé N°29).

10 8-(4-Cyanophényl)-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazole-9-acétate d'éthyle.

6.1. 8-(4-Cyanophényl)- α -hydroxy-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazole-9-acétate d'éthyle.

15 On chauffe pendant 7 h à la température de 50°C, 12,3 g (0,070 mole) de 2,2-diéthoxyacétate d'éthyle et 1,5 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 130 ml d'acide acétique.

On ajoute 5,7 g (0,070 mole) d'acétate de sodium et on chauffe encore pendant 15 min à 40°C. On ajoute 4,3 g (0,016
20 mole) de 4-(4,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo[1,2,3-cd]-benzimidazol-8-yl)benzonitrile, on chauffe le mélange à 50-60°C pendant 1h30 et on laisse au repos pendant 18 h.

On concentre le mélange à sec à une température inférieure à 50°C, on traite le résidu par du dichlorométhane, de l'eau et

25 une solution d'ammoniaque, on sépare la phase organique par décantation, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5 de dichlorométhane et d'acétone, puis avec de
30 l'acétate d'éthyle. On isole, après séchage, 3,3 g de produit.

Point de fusion : 254-255°C.

6.2. α -Chloro-8-(4-cyanophényl)-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazole-9-acétate d'éthyle.
35

A 3,3 g (0,0085 mole) de 8-(4-cyanophényl)- α -hydroxy-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazole-9-acétate d'éthyle, dissous dans 70 ml de dichlorométhane sec, on ajoute, en agitant, 7 ml de chlorure de thionyle et on main-

tient l'agitation pendant 18 h.

On concentre le mélange à sec, sous pression réduite, on reprend le résidu par du toluène et on l'évapore à nouveau. On triture le résidu dans le pentane, on le collecte par filtration, et on le sèche rapidement. On obtient 3,45 g de produit qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

6.3. 8-(4-Cyanophényl)-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo-[1,2,3-cd]benzimidazole-9-acétate d'éthyle.

10 On agite une solution de 3,45g (0,0078 mole) d' α -chloro-8-(4-cyanophényl)-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazole-9-acétate d'éthyle et 5,2 g (0,034mole) de Rongalite® dans 150 ml de dichlorométhane sec pendant 20 h à température ambiante.

15 On lave la phase organique par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, on sépare la phase organique, on la sèche sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de 20 dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On obtient 2,6 g de solide.

Point de fusion : 176-178°C.

Exemple 7 (Composé N°30).

25 Acide 8-(4-cyanophényl)-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo-[1,2,3-cd]benzimidazole-9-acétique.

On agite pendant 5 h un mélange de 1,6 g (0,0043 mole) de 8-(4-cyanophényl)-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazole-9-acétate d'éthyle et 0,5 g d'hydroxyde de 30 potassium (0,009 mole) dans un mélange de 35 ml d'éthanol et de 3,5 ml d'eau. On ajoute de l'eau et on concentre les solvants sous pression réduite. On élimine un insoluble par filtration et on acidifie le filtrat au moyen d'acide 35 acétique. On collecte l'insoluble par filtration, on le lave à l'eau et on le sèche. On obtient 1,2 g de solide.

Point de fusion : 263-265°C (décomposition).

Exemple 8 (Composé N°31).

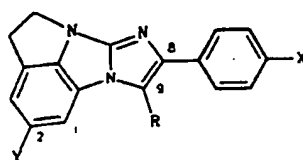
8-(4-Cyanophényl)-N-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo-[1,2,3-cd]benzimidazole-9-acétamide.

- 5 On agite pendant 18 h à température ambiante 1 g (0,0027mole) de 8-(4-cyanophényl)-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrrolo[1,2,3-cd]benzimidazole-9-acétate d'éthyle avec un excès (2 à 3 ml) de méthylamine préalablement liquéfiée dans 10 ml de méthanol. On ajoute de l'eau, on collecte l'insoluble par filtration et on le sèche. On recristallise le résidu dans le 2-méthoxyéthanol, on le rince plusieurs fois à l'éthanol et à l'éther et on le sèche.
- 10 On obtient 0,60 g de solide.
Point de fusion : 271-273°C.

15

- Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention. Dans la colonne Sel, - désigne un composé à l'état de base.
- 20 Dans la colonne F (°C), (d) désigne un point de fusion avec décomposition.
-

Tableau



(I)

| N° | Y | X | R | Sel | F (°C) |
|----|----|------------------------------------|---|-----|-------------|
| 1 | F | F | H | - | 178-179 |
| 2 | F | F | -CH ₂ CONHCH ₃ | - | 274-275 |
| 3 | F | F | -CH ₂ COOH | - | 244-246 (d) |
| 4 | F | F | -CH ₂ CON(CH ₃) ₂ | - | 269-270 |
| 5 | F | CH ₃ | H | - | 199-200 |
| 6 | F | CH ₃ | -CH ₂ COOH | - | 220-222 |
| 7 | F | CH ₃ | -CH ₂ CONHCH ₃ | - | 277-278 (d) |
| 8 | F | CH ₃ | -CH ₂ CON(CH ₃) ₂ | - | 257-258 |
| 9 | F | H | H | - | 149-150 |
| 10 | F | H | -CH ₂ COOH | - | >300 (d) |
| 11 | F | H | -CH ₂ CONHCH ₃ | - | 282-283 |
| 12 | F | H | -CH ₂ CON(CH ₃) ₂ | - | 229-230 |
| 13 | Cl | H | H | - | 163-164 |
| 14 | Cl | H | -CH ₂ COOH | - | 350-360 (d) |
| 15 | Cl | H | -CH ₂ CONHCH ₃ | - | 299-300 (d) |
| 16 | Cl | H | -CH ₂ CON(CH ₃) ₂ | - | 264-265 (d) |
| 17 | Cl | CH ₃ | H | - | 205-206 |
| 18 | Cl | CH ₃ | -CH ₂ COOH | - | 225-227 (d) |
| 19 | Cl | CH ₃ | -CH ₂ CONHCH ₃ | - | 294-295 (d) |
| 20 | Cl | CH ₃ | -CH ₂ CON(CH ₃) ₂ | - | 271-272 |
| 21 | Cl | F | H | - | 196-197 |
| 22 | Cl | F | -CH ₂ COOH | - | 350-360 (d) |
| 23 | Cl | F | -CH ₂ CONHCH ₃ | - | 303-305 (d) |
| 24 | Cl | F | -CH ₂ CON(CH ₃) ₂ | - | 287-288 (d) |
| 25 | H | COOCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ CONHCH ₃ | - | 278-280 (d) |
| 26 | H | COOCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ COOCH ₂ CH ₃ | - | 164-166 |
| 27 | H | CONH ₂ | -CH ₂ CON(CH ₃) ₂ | - | 289-290 (d) |
| 28 | H | CN | H | - | 250-251 |
| 29 | H | CN | -CH ₂ COOCH ₂ CH ₃ | - | 176-178 |
| 30 | H | CN | -CH ₂ COOH | - | 263-265 (d) |
| 31 | H | CN | -CH ₂ CONHCH ₃ | - | 271-273 (d) |
| 32 | H | CN | -CH ₂ CON(CH ₃) ₂ | - | 290-294 (d) |
| 33 | H | COOH | -CH ₂ COOH | - | 276 (d) |

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

5 Etude des liaisons membranaires vis-à-vis des récepteurs ω_1 (benzodiazépiniques de type 1) et ω_2 (benzodiazépiniques de type 2).

L'affinité des composés pour les récepteurs ω_1 du cervelet et ω_2 de la moëlle épinière a été déterminée selon une variante
10 de la méthode décrite par S. Z. Langer et S. Arbilla dans *Fund. Clin. Pharmacol.*, 2, 159-170 (1988), avec utilisation de ^3H -flumazenil au lieu de ^3H -diazepam comme radioligand. On homogénéise le tissu du cervelet ou de la moëlle épinière pendant 60 s dans 120 ou 30 volumes, respectivement, de
15 tampon glacé (50 mM Tris/HCl, pH 7,4, 120 mM NaCl, 5 mM KCl) puis, après dilution à 1/3, on fait incuber la suspension avec du ^3H -flumazenil (activité spécifique 78 Ci/mme, New England Nuclear) à une concentration de 1 nM et avec les composés de l'invention à différentes concentrations, dans un
20 volume final de 525 μl . Après 30 minutes d'incubation à 0°C on filtre les échantillons sous vide sur des filtres Whatman GF/B® et on les lave immédiatement avec du tampon glacé. La liaison spécifique du ^3H -flumazenil est déterminée en présence de diazepam 1 μM non marqué. On analyse les données
25 selon les méthodes usuelles et on calcule la concentration CI_{50} , concentration qui inhibe de 50% la liaison du ^3H -flumazenil.

Les CI_{50} des composés de l'invention se situent, dans ces essais, entre 1 et 1000 nM.

30

Etude de l'activité anticonvulsivante.

Activité vis-à-vis des convulsions cloniques induites chez le rat par injection de pentétrazol.

Le protocole de cet essai est une modification de celui décrit par E. A. Swinyard et J. H. Woodhead dans *Antiepileptic Drugs*, Raven Press, New York, 111-126 (1982).
35

Les produits à tester sont administrés aux animaux par voie intrapéritonéale 30 minutes avant une injection intraveineuse d'une dose de 20 mg/kg de pentétrazol. Immédiatement après

l'injection on note pendant 5 minutes le nombre d'animaux présentant des convulsions cloniques.

- Les résultats sont exprimés par la DA_{50} , dose qui protège 50% des animaux, calculée selon la méthode de J. T. Lichtfield et
- 5 F. Wilcoxon (*J. Pharm. Exp. Ther.*, 96, 99-113 (1949)) à partir de 3 ou 4 doses administrées chacune à un groupe de 8 à 10 souris.

Les DA_{50} des composés de l'invention se situent, dans cet essai, entre 0,5 et 10 mg/kg par la voie intrapéritonéale.

10

Etude de l'activité anticonvulsivante.

Activité vis-à-vis des convulsions induites chez la souris par l'isoniazide.

- L'activité anticonvulsivante des composés est déterminée par
- 15 le temps de latence d'apparition des convulsions induites par l'administration sous-cutanée d'isoniazide (800 mg/kg) simultanément avec le composé à tester, injecté par voie intrapéritonéale, selon le protocole décrit par G. Perrault, E. Morel, D. Sanger et B. Zivkovic dans *Eur. J. Pharmacol.*,
- 20 156, 189-196 (1988). Les résultats sont exprimés par la DA_{50} , dose qui produit 50% de l'effet maximal, par rapport aux animaux témoins, déterminée à partir de 3 ou 4 doses administrées chacune à un groupe de 8 à 10 souris.

-
- Les DA_{50} des composés de l'invention se situent, dans cet
- 25 essai, entre 1 et 100 mg/kg par la voie intrapéritonéale et, selon les composés, l'effet maximal peut aller jusqu'à 350%.

Etude de l'activité anxiolytique.

- L'activité anxiolytique est évaluée chez le rat dans le test
- 30 de conflit de prise de boisson, selon la méthode décrite par J. R. Vogel, B. Beer et D. E. Clody dans *Psychopharmacologia* (Berl.), 21, 1-7 (1971).

Après une diète hydrique de 48h, le rat est placé dans une enceinte isolée du bruit et équipée d'une pipette d'eau reliée à un anxiomètre délivrant un léger choc électrique tous les 20 coups de langue. Le nombre de chocs reçus est automatiquement compté pendant 3 minutes, et permet d'évaluer l'activité anxiolytique des composés testés. Les résultats sont exprimés par la dose efficace minimale (DEM), dose qui

produit une augmentation significative du nombre de chocs reçus, par rapport au nombre observé chez les animaux témoins.

- Les DEM des composés de l'invention se situent, dans cet
 5 essai, entre 1 et 50 mg/kg par la voie intrapéritonéale ou orale.

Etude de l'activité hypnotique.

- L'activité sédatrice ou hypnotique des composés a été déterminée par l'observation de leur action sur l'électrocortico-
 10 gramme du rat, selon la méthode décrite par H. Depoortere, Rev. E.E.G. Neurophysiol., 10, 3, 207-214 (1980) et par H. Depoortere et M. Decobert, J. Pharmacol. (Paris), 14, 2, 195-265 (1983).
 15 Les produits à étudier ont été administrés par voie intrapéritonéale à doses croissantes. Ils induisent des tracés de sommeil à des doses allant de 1 à 30 mg/kg.

- Les résultats des essais effectués sur les composés de l'in-
 20 vention montrent que, in vitro, ils déplacent le ³H-flumazenil de ses sites de liaison spécifiques au niveau du cerveau et de la moëlle épinière ; par conséquent ils présentent une affinité pour les sites ω_1 et ω_2 (benzodiazépines de type 1 et de type 2) situés au sein du complexe macromolé-

- culaire GABA_A-sites modulateurs ω -canal chlorure.
 25 In vivo ils se comportent comme des agonistes complets ou partiels vis-à-vis de ces récepteurs. Ils possèdent des propriétés hypnotiques, anxiolytiques et anticonvulsivantes et, par conséquent, peuvent être utilisés
 30 pour le traitement d'affections liées aux désordres de la transmission GABAergique, tels que l'anxiété, les troubles du sommeil, l'épilepsie, la spasticité, les contractures musculaires, les troubles cognitifs, les troubles de la vigilance, les troubles du sevrage vis-à-vis de l'alcoolisme, etc.

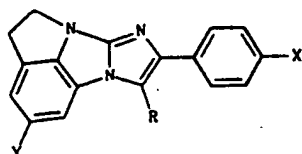
A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes galéniques, associés à des excipients appropriés, pour l'administration entérale ou parentérale, par exemple sous forme
 3 comprimés, dragées, gélules, capsules, solutions ou sus-

pensions buvables ou injectables, suppositoires, etc, dosés pour permettre une administration journalière de 1 à 1000 mg de substance active.

Revendications

1. Composé répondant à la formule générale (I)

5



(I)

dans laquelle

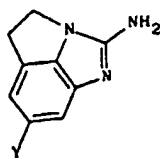
- 10 Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,
 X représente un groupe cyano, carboxyle, éthoxycarboxyle ou aminocarboxyle et, lorsque Y représente un atome d'halogène, X peut aussi représenter un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ,
 15 R représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe de formule générale $-CH_2-CO_2-R_1$ (dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3), soit un groupe de formule générale $-CH_2-CO-NR_2R_3$ (dans laquelle R_2 et R_3 , indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un
 20 atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3),
 à l'état de base ou de sel.

2. Composé selon la revendication, caractérisé en ce que
~~X représente un atome d'hydrogène ou de fluor ou un groupe~~

- 25 méthyle,
 Y représente un atome de fluor, et
 R représente un groupe de formule générale $-CH_2-CO-NH-CH_3$ ou $-CH_2-CO-N(CH_3)_2$.

- 30 3. Procédé de préparation de composés selon la revendication 1, caractérisé en ce que
 ou bien
 on fait réagir un dérivé de formule générale (II)

35



(II)

dans laquelle Y est tel que défini dans la revendication 1,

avec une 2-halo-1-phényléthanone de formule générale (III)



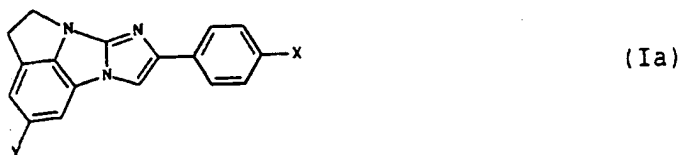
5

dans laquelle X est tel que défini dans la revendication 1 et Hal représente un atome de chlore ou de brome, pour obtenir un sel de guanidinium de formule générale (IV)

10



15 que l'on cyclise pour obtenir un dérivé de formule générale (Ia)



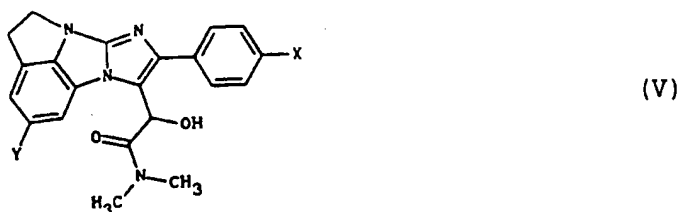
20

laquelle correspond à la formule générale (I) lorsque R représente H,

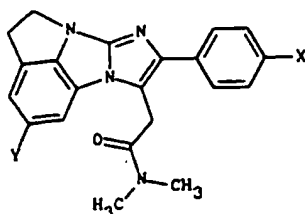
puis, si on le désire, on fait ensuite réagir ce dérivé de formule générale (Ia) avec le *N,N*-diméthylglyoxamide pour

25 obtenir un dérivé d' α -hydroxyacétamide de formule générale (V)

30



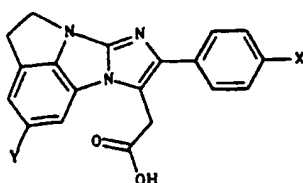
qu'on traite ensuite avec un polyhalogénure d'acide sulfonique ou phosphorique pour former le dérivé de α -halogé-
35 noacétamide correspondant, puis on fait réagir ce dernier avec un agent réducteur pour obtenir un dérivé de *N,N*-diméthylacétamide de formule générale (Ib)



(Ib)

5

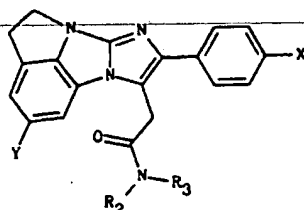
laquelle correspond à la formule générale (I) lorsque R
représente un groupe de formule $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
10 puis si on le désire, on hydrolyse le composé de formule
générale (Ib) en acide de formule générale (Ic)



(Ic)

15

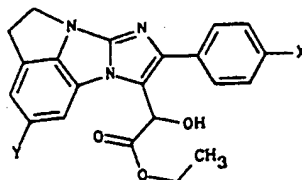
puis si on le désire, on fait finalement réagir l'acide de
formule générale (Ic) avec le *N,N'*-carbonyldiimidazole, pour
obtenir l'imidazolide correspondant, et on traite ce dernier
20 avec une amine de formule générale HNR_2R_3 , dans laquelle R_2 et
 R_3 sont tels que définis dans la revendication 1, pour
obtenir finalement un amide de formule générale (Id)



(Id)

25

30 ou bien encore
on fait réagir un dérivé de formule générale (Ia) avec le
glyoxylate d'éthyle, puis on traite le dérivé d' α -hydroxy-
acétate d'éthyle de formule générale (VI)

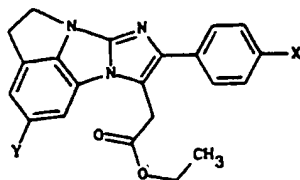


(VI)

35

avec un polyhalogénure d'acide sulfonique ou phosphorique, pour former le dérivé de α -halogénoacétate d'éthyle correspondant, puis on fait réagir ce dernier avec un agent réducteur, pour obtenir un composé de formule générale (Ie)

5



(Ie)

10 que l'on peut encore, ensuite, traiter de deux façons : soit on le fait réagir avec un excès d'amine de formule générale HNR_2R_3 (dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis dans la revendication 1) pour aboutir à un amide de formule générale (Id), soit on l'hydrolyse en acide de formule générale (Ic).

15

4. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon l'une des revendications 1 et 2.

5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle
20 contient un composé selon l'une des revendications 1 et 2, associé à un excipient.

**INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 519933
FR 9513255

[illegible]

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.